

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Medicina Dentária**

**ALTERAÇÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA MUCOSA ORAL**



**Sancho Nave Silvestre**  
**Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

**2013**







**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Medicina Dentária**

**ALTERAÇÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA MUCOSA ORAL**



**Sancho Nave Silvestre**  
**Mestrado Integrado em Medicina Dentária**  
**Dissertação orientada pelo**  
**Professor Doutor Daniel de Sousa**  
**2013**









## **Agradecimentos**

A realização deste trabalho representa o encerramento de uma etapa importante para um futuro que se vislumbra no início e que terminará, certamente, com outra etapa por concluir. Para tal contribuíram algumas pessoas, às quais gostaria de expressar o meu agradecimento.

Ao Prof. Doutor Daniel de Sousa por toda a sua disponibilidade, críticas construtivas, orientação e ensino que me despertaram um maior interesse na área da Patologia Oral e que seguramente colocarei em prática no meu futuro profissional.

À Cristina por todo o apoio, dedicação, motivação e transmissão de conhecimentos que me tornaram uma pessoa melhor e me contagiaram para querer ser melhor em tudo o que faço.

E por fim mas não por último, aos meus pais, ao meu irmão e à minha avó pelo apoio sempre presente, mesmo nas alturas mais complicadas, nunca desistindo de acreditarem nas minhas capacidades e de me proporcionarem todas as condições necessárias para alcançar os meus objetivos.

Muito Obrigado



## Resumo

A elevada incidência e mortalidade do carcinoma pavimentocelular oral e orofaríngeo a nível mundial tem motivado o interesse dos médicos e médicos dentistas no sentido de aprofundarem o seu conhecimento nas causas e manifestações orais que antecedem o estado diagnosticado de cancro oral. Para tal, é necessário o desenvolvimento de um sistema de classificação único e preciso que permita uma identificação correta e consensual das manifestações que envolvem a mucosa oral e que têm potencial de progressão para a malignidade.

A classificação atualmente mais aceite foi elaborada pela *World Health Organization* (WHO) em 2005 que definiu como terminologia mais indicada a designação *alterações potencialmente malignas* (APM) da mucosa oral. Esta designação única reflete sobre o potencial de evolução maligno de algumas alterações morfológicas da mucosa oral, bem como o risco de mucosa clinicamente saudável poder desenvolver características malignas.

Com base numa ampla revisão da literatura, foram identificadas e descritas cinco alterações da mucosa oral que compreendem a classificação das APM da mucosa oral, sendo elas: (1) leucoplasia oral (LO); (2) leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV); (3) eritroplasia oral (EO); (4) fibrose submucosa oral (FSO) e (5) líquen plano oral (LPO). A leucoplasia oral, leucoplasia proliferativa verrucosa e a eritroplasia oral assumem particular importância pelo facto de possuírem a maior taxa de desenvolvimento para carcinoma pavimentocelular.

A presença de displasia epitelial é o critério de diagnóstico histopatológico que melhor define o potencial de evolução maligno de alterações morfológicas da mucosa oral. Como tal, surge a necessidade de se criar um sistema de classificação binário que seja prático e de fácil interpretação, cujo objetivo é complementar o sistema de classificação já existente e reconhecido pela WHO.

Assim considera-se que prevenção e o diagnóstico precoce das alterações da mucosa oral com potencial de evolução maligno são essenciais para a melhoria do prognóstico destes doentes.

*Palavras-chave:* alterações potencialmente malignas, carcinoma pavimentocelular, displasia epitelial.



## Abstract

The high incidence and mortality of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma has motivated physicians and dentists worldwide to learn the causes of oral disorders that precede oral cancer. On that account, it is necessary to develop a unique and precise classification system in which one can proceed to a correct and consensual identification of conditions with malignant risk in the oral mucosa.

The most accepted updated classification has been created by the World Health Organization (WHO) in 2005; it has been established that the best terminology should be *potential malignant disorders* (PMD) of the oral mucosa. This unique designation reflects the potential malignant evolution of some morphologic alterations of the oral mucosa, as well as the risk of clinically healthy mucosa developing malignant characteristics.

A wide revision of the literature identified and described five alterations of the oral mucosa which are listed under the PMD classification of the oral mucosa: (1) oral leukoplakia; (2) proliferative verrucous leukoplakia; (3) oral erythroplakia; (4) oral submucous fibrosis and (5) oral lichen planus.

Oral leukoplakia, proliferative verrucous leukoplakia and oral erythroplakia assume particular relevance due to the higher rate of developing squamous cell carcinoma.

The presence of epithelial dysplasia in histological diagnosis is the best criterium which describes the potential malignant evolution of morphologic alterations of the oral mucosa.

Therefore, there is the need to create a binary system that would be practical and of easy interpretation, serving as a complement to the already existing and recognized WHO system.

To sum up: prevention and early diagnosis of oral mucosal disorders with potential to malignant evolution are essential for a better prognosis of these patients.

**Keywords:** potential malignant disorders, squamous cell carcinoma, epithelial dysplasia.



## **Lista de abreviaturas e acrónimos**

APM- alterações potencialmente malignas

cm- centímetros

CO<sub>2</sub>- dióxido de carbono

CPC- carcinoma pavimentocelular

CPCO- carcinoma pavimentocelular oral

EO- eritroplasia oral

FSO- fibrose submucosa oral

HPV- *human papillomavirus*

LO- leucoplasia oral

LPO- líquen plano oral

LPV- leucoplasia proliferativa verrucosa

mm- milímetros

PCR- *polymerase chain reaction*

SIN- *squamous intraepithelial neoplasia*

WHO- *world health organization*





## Índice

Agradecimentos.....	I
Resumo.....	III
Abstract.....	V
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	VII
Índice.....	IX
1. Introdução.....	1
2. Estado atual do problema.....	3
3. Objetivos.....	3
4. Metodologia.....	5
5. Resultados.....	7
5.1 Alterações potencialmente malignas da mucosa oral: classificação, descrição e tratamento.....	7
5.1.1 Leucoplasia oral.....	7
5.1.2 Leucoplasia proliferativa verrucosa.....	10
5.1.3 Eritroplasia oral.....	14
5.1.4 Fibrose submucosa oral.....	16
5.1.5 Líquen plano oral.....	18
5.2 Displasia epitelial.....	22
5.2.1 Critérios de diagnóstico histológico e estádios da displasia.....	22
5.2.2 Classificações propostas.....	22
5.2.3 Classificação mais recente.....	24
6. Discussão de resultados.....	25
7. Conclusões.....	29
8. Bibliografia.....	XI
Anexos.....	XXII

## **Índice de tabelas**

Tabela 1.....	XXIV
Tabela 2.....	XXVI

## **Índice de imagens**

Imagem 1.....	XXVIII
Imagem 2.....	XXX

## 1. Introdução

Cancro oral é a designação utilizada para descrever um conjunto de tumores malignos com localização na cavidade oral e orofaringe. O cancro oral tem sido amplamente estudado no sentido de esclarecer a sua etiologia, desenvolvimento clínico e histológico, epidemiologia, tratamento e prognóstico (Kujan *et al.*, 2006).

A designação utilizada para identificar e definir algumas lesões ou alterações da mucosa oral com potencial evolução para a malignidade tem sido revista e alterada ao longo do tempo por especialistas nas áreas de epidemiologia, medicina oral, patologia e biologia molecular com o objetivo de apurar a designação que melhor descreve este tipo de manifestações clínicas (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, 2005).

Estas manifestações clínicas têm sido tradicionalmente consideradas "pré-cancerosas", designação essa assente na evidência de que: (1) em estudos longitudinais, áreas de tecido com determinadas alterações clínicas identificadas na primeira avaliação como "pré-cancerosas" resultaram num desenvolvimento maligno durante a sua evolução; (2) algumas destas alterações, particularmente manchas vermelhas e brancas, são observadas nas margens de carcinomas pavimentocelulares estabelecidos; (3) uma parte destas manifestações "pré-cancerosas" partilham alterações morfológicas e citológicas observadas em malignidades epiteliais, mas sem a invasão evidente; (4) algumas das alterações cromossómicas, genómicas e moleculares encontradas em cancros orais invasivos clinicamente estabelecidos, são presumidamente detetadas nestas fases "pré-cancerosas" ou "pré-malignas" (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Um grupo de trabalho da World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions (1978) propôs que, as manifestações clínicas da cavidade oral, reconhecidas até então como "pré-cancerosas", fossem classificadas em dois grupos distintos: lesões e condições.

A definição de *lesão pré-cancerosa* seria "um tecido alterado morfollogicamente onde é mais provável ocorrer cancro oral do que na sua localização contra-lateral normal". Como lesões pré-cancerosas, destacar-se-iam a leucoplasia, eritroleucoplasia e as lesões no palato (Bremmer, 2005; Kujan *et al.*, 2006).

A definição de *condição pré-cancerosa* seria "um estado generalizado associado a um considerável risco aumentado de cancro oral". As condições pré-cancerosas consideradas seriam a fibrose submucosa, queilite actínica, líquen plano oral e lúpus

eritematoso discóide. Numa condição pré-cancerosa, o cancro pode-se desenvolver em qualquer localização anatómica da boca ou orofaringe (Bremmer, 2005; Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Na altura em que esta terminologia foi aceite e utilizada, acreditava-se que em pacientes que apresentassem uma lesão pré-cancerosa conhecida, a malignidade estaria limitada ao sítio ou localização dessa lesão (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Thomson (2002) e Bremmer (2005) consideram que, apesar de uma lesão estar confinada a uma localização anatómica da cavidade oral, não quer dizer que não surjam alterações displásicas em localizações anatómicas aparentemente saudáveis.

Assim, em Maio de 2005, voltou a reunir-se um grupo de trabalho da WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer. Este grupo chegou a um consenso quanto à designação única recomendada para as manifestações clínicas da mucosa oral até então designadas por *lesões e condições pré-cancerosas*.

Surge então a designação *alterações potencialmente malignas* (APM) da mucosa oral. Esta designação transmite 2 ideias: (1) nem todas as alterações da mucosa oral sofrem transformação maligna, podendo inclusivamente evoluir para remissão; (2) o desenvolvimento maligno não está necessariamente ligado à localização anatómica da lesão, podendo ocorrer em mucosa aparentemente saudável (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, 2005).

## **2. Estado atual do problema**

A World Health Organization Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer estabeleceu, em 2005, uma nova terminologia para descrever as manifestações clínicas da mucosa oral que apresentam risco de evolução maligna, designando-as alterações potencialmente malignas da mucosa oral. Esta nova terminologia facilitou a identificação e compreensão da carcinogénese oral que pode ter origem nestas mesmas alterações. Esta é a terminologia que está atualmente em uso e que considera que as alterações potencialmente malignas (APM) da mucosa oral incluem a leucoplasia oral, eritroplasia oral, leucoplasia proliferativa verrucosa, fibrose submucosa oral e líquen plano oral.

Considerando a importância do diagnóstico precoce das alterações potencialmente malignas da mucosa oral, surge a necessidade de um maior esclarecimento e conhecimento do comportamento e aspeto clínico destas alterações.

## **3. Objetivos**

Os principais objetivos deste trabalho são:

- Rever a classificação das principais alterações potencialmente malignas que se manifestam clinicamente na mucosa oral e orofaríngea, de acordo com o último *workshop* realizado pela WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer;
- Caracterizar as principais alterações potencialmente malignas do ponto de vista clínico e estabelecer o seu diagnóstico;
- Identificar os principais fatores de risco associados às alterações potencialmente malignas;
- Esclarecer o potencial de malignidade destas alterações e determinar as modalidades de tratamento mais adequadas;
- Definir a displasia epitelial, classificá-la e descrever a sua importância como critério de diagnóstico histopatológico;
- Salientar a importância do diagnóstico precoce das alterações potencialmente malignas no âmbito da Medicina Dentária e promover a educação preventiva junto dos pacientes.



#### **4. Metodologia**

Este trabalho foi realizado com base numa pesquisa feita nos motores Medline com interface Pubmed e na Cochrane Library até ao período de 30/06/2013, seleccionando para tal apenas artigos randomizados utilizando a permutação das seguintes palavras-chave: [”Oral premalignant lesions” or “Potentially malignant lesions”] and [”Oral cancer prevention” or “Screening of oral cancer”]and[” Oral premalignantlesions”] and [”treatment”] and [”diagnosis” or “management”] and[”clinical features”] and [”Potential malignant disorders”] and [”Disorders of the oral mucosa”].

Utilizou-se também os artigos referenciados pelos obtidos na pesquisa e que se mostraram relevantes. Seleccionaram-se apenas artigos em Inglês, que se referiam à etiologia, prevalência, diagnóstico e prognóstico das alterações potencialmente malignas da mucosa oral.





## **5. Resultados**

### **5.1 Alterações potencialmente malignas da mucosa oral: classificação, descrição e tratamento**

As alterações potencialmente malignas da mucosa oral obedecem a uma terminologia e descrição que tem sido alvo de constante estudo e otimização ao longo do tempo, afim de melhor serem identificadas e permitir que os médicos e médicos dentistas, na sua prática clínica diária, procedam à avaliação dos resultados das intervenções, comparem a eficácia dos tratamentos e, em alguns casos, estabeleçam um prognóstico (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, 2005).

#### **5.1.1 Leucoplasia oral (LO)**

##### **5.1.1.1 Definição**

A leucoplasia oral é definida como uma placa branca de risco questionável, tendo sido excluídas outras doenças ou alterações conhecidas que não apresentam risco de evolução para cancro oral (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

##### **5.1.1.2 Etiologia e epidemiologia**

A etiologia da leucoplasia oral está fortemente associada à exposição a agentes carcinogénios como o tabaco, o álcool e em alguns países também aos preparados contendo *betel*. O tabagismo crónico é o mais importante fator etiológico para a LO e está presente em 80% de todos os casos de leucoplasia (Neville *et al.*, 2009). O processo de transformação maligna envolve várias alterações genéticas, resultado da inativação de genes supressores tumorais e a ativação de proto-oncogenes associadas a deleções, metilações e/ou amplificação génica (Sciubba *et al.*, 2000).

De acordo com Scully *et al.*, (2000) as alterações leucoplásicas surgem entre os 20 e os 80 anos, com pico de incidência por volta dos 50 anos para os homens e por volta dos 60 anos para as mulheres, não apresentando predileção pelo sexo.

##### **5.1.1.3 Histopatologia**

O quadro histopatológico da leucoplasia oral é bastante variado, podendo apresentar hiperqueratose, quadros de displasia epitelial que podem ser leves, moderados e graves ou ainda situações de carcinoma *in situ* ou de carcinoma invasivo (Sciubba *et al.*, 2000).

Os achados histopatológicos mais comuns são a hiperqueratose com ou sem acantose e displasia epitelial nos seus variados graus. Os achados de carcinoma pavimentocelular são comuns, sendo nesse caso a língua e o pavimento bucal os locais mais frequentes de ocorrência dessas alterações (Scully *et al.*, 2000).

#### **5.1.1.4 Caraterísticas clínicas e diagnóstico**

Do ponto de vista clínico, a leucoplasia classifica-se em dois tipos: homogêneo e heterogêneo. O primeiro caracteriza-se por lesões finas, sem relevo, apresentando fissuras pouco profundas (Fig.1). O tipo heterogêneo, também denominado por eritroleucoplasia, pode incluir uma variedade de caraterísticas, nomeadamente: 1) pontos ou manchas alternadas de coloração branca e vermelha, com predominância para a cor branca; 2) aspeto nodular que no seu conjunto se traduz por excrescências arredondadas de cor branca ou vermelha; 3) aspeto verrucoso em que a superfície da mucosa se encontra com pregas ou rugas (Warnakulasuriya *et al.*, 2007). Estas lesões surgem com maior frequência ao nível da mucosa vestibular, da mucosa alveolar e dos bordos laterais da língua (Scully *et al.*, 2000).

Na presença dos fatores de risco caraterísticos, nomeadamente os hábitos tabágicos, sugere-se a motivação para a eliminação destes hábitos e uma reavaliação das lesões decorrido um período de 2-4 semanas para se observar se houve uma eventual regressão das alterações identificadas (van der Waal, 2008).

Em pacientes com múltiplos focos de leucoplasia ou em casos de leucoplasia heterogênea, deve ser considerado um mapeamento das alterações (biopsias múltiplas). Em leucoplasias de dimensões inferiores a 2-3cm, deve ser considerada uma biopsia excisional (Holmstrup *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2007; Thomson *et al.*, 2007; van der Waal, 2008).

#### **5.1.1.5 Diagnóstico diferencial**

O primeiro passo para se estabelecer um diagnóstico diferencial de uma mancha ou placa branca na mucosa oral é determinar se a lesão pode ou não ser removida por raspagem, utilizando para isso uma gaze ou espátula lingual. Se a lesão for removida, pode representar uma pseudomembrana, candidíase ou detritos. Se a lesão não for removida e estiver presente bilateralmente na mucosa ao nível do vestíbulo, devem ser consideradas condições hereditárias (nevus branco esponjoso), morsicatio buccarum, líquen plano oral e lúpus eritematoso discóide. Esta última condição pode ser

concomitante com manifestações cutâneas, o que daria maior peso ao seu diagnóstico inicial. Se na história clínica do paciente houver episódios de trauma ou hábitos tabágicos, também se pode considerar no diagnóstico inicial hiperqueratose friccional ou hiperqueratose associada ao tabaco. A eliminação de prováveis fatores etiológicos durante um período de 15 a 30 dias deve resultar na remissão clínica da lesão. Para lesões presentes na face dorsal e bordos laterais da língua, devem ser igualmente tidas em conta condições como língua geográfica ou língua pilosa. Se a lesão em questão não for removida por raspagem e não for clinicamente diagnosticada como qualquer outra condição, deve ser considerada a hipótese de se tratar de uma leucoplasia e, como tal, deve ser realizada uma biopsia (Regezi *et al.*, 2008).

#### **5.1.1.6 Tratamento e prognóstico**

As indicações para tratamento da leucoplasia são a presença de sintomas e a tentativa de prevenir a sua transformação maligna. Alguns autores acreditam que o *follow-up* das alterações morfológicas da mucosa oral seja mais seguro, pois permite a identificação de sinais indicativos de malignização e a avaliação da indicação para se proceder à excisão cirúrgica da lesão (Holmstrup *et al.*, 2007; van der Waal, 2008).

Apesar de não haver evidência científica de que o tratamento, independentemente da modalidade, previna em absoluto o possível desenvolvimento futuro de um carcinoma pavimentocelular, parece ser boa prática tratar ativamente leucoplasias, apesar da presença ou ausência de displasia epitelial (Tradati *et al.*, 1997; Lodi *et al.*, 2006).

Existe uma vasta gama de opções de tratamento cirúrgico, nomeadamente a cirurgia com recurso a laser e a crioterapêutica (Holmstrup *et al.*, 2007).

Também existe a possibilidade de tratamento das alterações leucoplásicas com medicamentos tópicos como agentes anti-inflamatórios, antimicóticos, retinóides, agentes citotóxicos, entre outros (Greer *et al.*, 2006).

As modalidades de tratamento mais comuns consistem na excisão cirúrgica ou cirurgia com laser (Fig.2). A margem de segurança deve ser tomada em consideração, com distâncias entre 5 a 10 milímetros, já que se tem demonstrado amplamente a presença de alterações nucleares no epitélio marginal à lesão além da alteração clínica visível de leucoplasia (van der Hem, 2005).

#### **5.1.1.7 Potencial de malignidade**

Considerando múltiplos estudos efetuados em diferentes populações, chegou-se à conclusão que pode haver uma transformação maligna anual em aproximadamente 1% de todas as leucoplasias conhecidas (van der Waal, 2008). Há ainda a considerar que 1% a 28% das leucoplasias que apresentam displasia epitelial sofrem transformação para carcinoma pavimento celular (CPC). Lee *et al.*, (2007) consideram que 0,1% a 36,4% de todas leucoplasias orais sofrem transformação maligna após um período de 1 a 11 anos (Reichart *et al.*, 2005).

Há um conjunto de fatores que determinam um risco acrescido de transformação maligna para carcinoma pavimentocelular, sendo eles: indivíduo do sexo feminino, leucoplasia como uma alteração de longa permanência, leucoplasia em não fumadores (leucoplasia idiopática), localização limitada à língua e/ou ao pavimento da boca, tamanho maior que 200 mm<sup>2</sup>, alteração do tipo não-homogêneo, presença de *Candida albicans* e observação de displasia epitelial (van der Waal, 2008).

### **5.1.2 Leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV)**

#### **5.1.2.1 Definição**

A leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV) é uma manifestação rara descrita inicialmente por Hansen *et al.*, (1985) como uma forma de leucoplasia oral.

Segundo a WHO, a LPV é descrita como uma alteração da mucosa oral com um elevado potencial de malignidade (Barnes *et al.*, 2005).

Cabay *et al.*, (2007) definiram a LPV como uma forma clínica distinta de leucoplasia oral que se caracteriza pela sua progressão clinicamente agressiva, alterações das suas características histológicas, clínicas e potencial desenvolvimento para cancro oral ao longo do tempo.

#### **5.1.2.2 Etiologia e epidemiologia**

Segundo Hansen *et al.*, (1985), a LPV é mais comum em mulheres idosas nas quais foram diagnosticadas leucoplasias durante vários anos.

De acordo com os estudos de Silverman e Gorsky (1997), a idade média para a LPV é aproximadamente 62 anos com um rácio mulheres/homens de 4:1, considerando uma amostra de 54 pacientes.

Bagan *et al.*, (2003) consideram que a idade média dos pacientes com LPV é 70.9 anos com um desvio padrão de 12.73 anos e em que 80% da amostra eram

mulheres, considerando para tal uma amostra com 30 pacientes.

A LPV é uma alteração da mucosa oral de etiologia incerta. Foi sugerida uma associação com a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) (Eversole, 2000).

Por outro lado, outros autores não encontraram qualquer associação entre LPV e o vírus do HPV. Através do método de amplificação de DNA ou *polymerase chain reaction* (PCR), Fetting *et al.*, (2000) concluíram que nenhum dos seus 10 casos de LPV deu resultado positivo para o HPV. Bagan *et al.*, (2007) nos seus estudos, confirmaram igualmente a ausência de associação entre a LPV e o HPV.

### **5.1.2.3 Histopatologia**

O diagnóstico histopatológico apresenta frequentemente alterações celulares benignas ou displásicas mínimas. Simultaneamente, clinicamente observam-se características com um comportamento mais agressivo, consistentes com um diagnóstico de carcinoma (Cabey *et al.*, 2007). Estas alterações epiteliais, para além do seu carácter discreto, têm um comportamento dinâmico e progressivo que torna o seu diagnóstico difícil. Assim, para facilitar a classificação e a fase histológica da lesão, Hansen *et al.*, (1985) propuseram uma graduação microscópica de LPV numa escala de 0 a 10, realçando uma continuidade ou progressão da severidade que incluía mucosa oral normal, leucoplasia clinicamente homogénea, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso, carcinoma pavimentocelular papilar, carcinoma pavimentocelular pouco diferenciado e indiferenciado. Por outro lado, Batsakis *et al.*, (1999) sugeriram um estadiamento histológico de LPV que incluía quatro estádios (leucoplasia clinicamente lisa sem displasia, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso e carcinoma pavimentocelular convencional) com diversos estádios intermediários. Ambos os métodos de classificação de LPV diferem maioritariamente na sua interpretação sobre que manifestações clínicas se inserem num diagnóstico de carcinoma pavimentocelular papilar (Batsakis *et al.*, 1999).

Do ponto de vista do estadiamento da LPV, Shear e Pindborg (1855) observaram nos seus estudos que o estágio de hiperplasia verrucosa e o estágio de carcinoma verrucoso são clinicamente indistinguíveis, ambos podem coexistir na mesma lesão e o estágio de carcinoma verrucoso pode, numa fase mais avançada, desenvolver-se a partir de hiperplasia verrucosa. Batsakis *et al.*, (1999) mais tarde, reconhecem nos seus estudos semelhanças histológicas entre os estádios de hiperplasia verrucosa e carcinoma verrucoso, tornando a sua distinção difícil. Assim, a classificação

precisa de LPV num estadiamento contínuo torna-se aparentemente problemática uma vez que a colheita de amostras se efetua em intervalos não controlados e ocorre atípia celular mínima.

#### **5.1.2.4 Caraterísticas clínicas e diagnóstico**

A leucoplasia verrucosa proliferativa é uma entidade clínica distinta da leucoplasia oral devido ao seu curso clínico progressivo e às modificações clínicas e histopatológicas que evidencia com o decorrer do tempo. Como tal, a LPV apresenta um comportamento mais agressivo do que uma lesão de leucoplasia oral. No entanto, a LPV não se encontra associada a hábitos tabágicos. O seu potencial de malignização é elevado e a maioria dos pacientes com esta condição acabam por desenvolver carcinoma pavimentocelular oral (Morton *et al.*, 2007; Navarro *et al.*, 2004).

Como a LPV representa uma lesão persistente e de crescimento progressivo, exige um *follow-up* apertado acompanhado de tratamento precoce e agressivo de forma a aumentar a probabilidade de um prognóstico clínico favorável (Morton *et al.*, 2007).

#### **5.1.2.5 Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial de LPV, na maior parte dos casos, deve ser feito com base nas caraterísticas clínicas e histopatológicas da lesão após biopsia. Numa fase inicial, existem caraterísticas clínicas semelhantes à leucoplasia homogénea e, como tal, devem ser tomados em consideração factores etiológicos como o tabaco, consumo de *betel*, etilismo ou a combinação de dois ou mais destes últimos fatores para possível diagnóstico de leucoplasia. O desenvolvimento maligno e a taxa de recidiva da lesão também devem ser tidos em conta, com a LPV a revelar um comportamento mais agressivo em ambos, face à leucoplasia. Ainda numa fase inicial deve ser considerada hiperqueratose focal (friccional) quando exista história ou sinais de trauma na mucosa e a descontinuação desse mesmo trauma, com o tempo, deverá resultar na resolução da lesão ou, pelo menos, na diminuição da sua intensidade. Numa fase mais avançada, a LPV deve ser diferenciada de hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso ou carcinoma pavimentocelular, ao apresentar zonas eritematosas e/ou verrucosas, embora tal diagnóstico apenas possa ser feito a nível histopatológico já que clinicamente a LPV é indistinguível de qualquer uma destas condições (Shear e Pindborg, 1855).

#### **5.1.2.6 Tratamento e prognóstico**

Tendo em conta o padrão de crescimento severo associado ao LPV e à sua tendência de evolução para carcinoma, é recomendado a realização de tratamento agressivo o mais cedo possível (Fettig *et al.*, 2000; Bagan *et al.*, 2004).

As manifestações clínicas de LPV são frequentemente manchas brancas inócuas que podem ser mal percebidas na observação clínica ou interpretadas como manifestações de pouca importância. É, assim, de extrema importância avaliar cuidadosamente o comportamento clínico de LPV de modo a guiar o tratamento (Cabey *et al.*, 2007).

O tratamento deste tipo de situações passa pela cirurgia. No entanto, a recidiva de LPV depois do tratamento cirúrgico não é incomum e podem acabar por evoluir para carcinoma pavimento celular (Femiano *et al.*, 2001; Schoelch *et al.*, 1999; Fettig *et al.*, 2000). Outros métodos não cirúrgicos foram considerados para o tratamento de LPV, tais como crioterapêutica, terapêutica à base de aplicação tópica de vitaminas, mas nenhum provou trazer benefícios (Batsakis *et al.*, 1999).

O desafio no tratamento de LPV é administrar uma terapêutica suficientemente agressiva consistente com a progressão clínica desta condição, apesar dos comuns achados histológicos benignos. Presentemente, maus prognósticos com elevados riscos de progressão para cancro oral podem ser refletivos de tratamentos insuficientes e falta de terapêuticas eficientes para LPV (Bagan *et al.*, 2004).

#### **5.1.2.7 Potencial de malignidade**

A WHO descreve a LPV como uma alteração da mucosa oral com elevada taxa de transformação maligna (Barnes *et al.*, 2005).

A LPV é caracterizada pela sua elevada taxa de recidiva após o tratamento, bem como pela sua transformação maligna em cerca de 74% dos casos, com tendência para o aparecimento de vários tipos de cancro oral (Cabey *et al.*, 2007).

Saito *et al.*, (1999), ao estudarem e compararem leucoplasias localizadas e multifocais, concluíram que as últimas têm um potencial mais elevado para o desenvolvimento de cancro oral e que essas mesmas alterações múltiplas multifocais tratar-se-iam, provavelmente, de leucoplasias verrucosas proliferativas.

Bagan *et al.*, (2003), num estudo com uma amostra de 30 pacientes com LPV, consideraram as características clínicas focando-se na recorrência, no aparecimento de novas lesões e na frequência da progressão para cancro oral. De acordo com este estudo,

86.7% dos casos tiveram recorrência após o tratamento, em 83.3% apareceram novas manifestações durante o *follow-up* e 63.3% dos casos evoluíram para cancro oral.

### **5.1.3 Eritroplasia oral (EO)**

#### **5.1.3.1 Definição**

Segundo a WHO, a eritroplasia oral é descrita como uma mancha vermelho-vivo que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença definida (van der Waal, 2008).

#### **5.1.3.2 Etiologia e epidemiologia**

A etiologia da eritroplasia oral ainda está por esclarecer, podendo estar relacionada com a exposição a carcinogénios, como o tabaco e o álcool, ou ocorrer de forma idiopática. A eritroplasia oral tem também sido associada a infeções por *Candida albicans*, estando esta relação ainda por esclarecer (Thomas *et al.*, 2003).

A quantidade de casos detetados estão apenas disponíveis através de estudos realizados no Sul e Sudeste asiático e variam entre 0.02% e 0.83% (van der Waal, 2008; Reichart *et al.*, 2005).

Esta condição parece afetar mais indivíduos entre os 50 e os 70 anos de idade, sem predileção pelo sexo (Regezi *et al.*, 2007).

#### **5.1.3.3 Histopatologia**

De acordo com um estudo longitudinal clinicopatológico, aproximadamente 90% das alterações eritroplásicas apresentam, histopatologicamente, displasia epitelial severa, carcinoma *in situ*, ou carcinoma pavimentocelular invasivo superficial (Neville *et al.*, 2009). Apesar de não existir documentação suficiente que permita calcular o valor de uma forma segura e credível da transformação maligna anual desta alteração, é provável que a maior parte das eritroplasias sofra uma transformação maligna (van der Waal, 2008).

No estudo histopatológico, observou-se diminuição de produção de queratina no epitélio e é comum este último estar atrofico, contudo, hiperplásico. Esta falta de queratina, particularmente quando associada a uma fina camada de epitélio determina o aspeto avermelhado da lesão. O tecido conjuntivo subjacente apresenta normalmente inflamação crónica (Neville *et al.*, 2009).



#### **5.1.3.4 Caraterísticas clínicas e diagnóstico**

A eritroplasia oral é uma lesão que se caracteriza clinicamente por uma placa eritematosa, lisa, brilhante, avermelhada na mucosa oral, bem delimitada e está associada a uma elevada probabilidade de presença de displasia. É uma condição que não pode ser diagnosticada como qualquer outra condição. Este tipo de alterações estão igualmente associadas a uma elevada probabilidade de progressão para carcinoma invasivo (Sciubba *et al.*, 2000).

A etiologia da eritroplasia ainda está por esclarecer podendo estar relacionada com a exposição a agentes carcinogénios, como o tabaco e o álcool, ou ocorrer de forma idiopática (Thomas *et al.*, 2003).

Esta lesão é considerada pouco comum ao nível da cavidade oral e o seu diagnóstico é definido pela exclusão de outras alterações vermelhas e confirmado pelo exame histopatológico. Localiza-se preferencialmente no pavimento da boca, língua, palato duro e mole e apresenta tamanho variado. As alterações eritroplásicas podem ser classificadas em homogéneas quando se apresentam como alterações vermelhas, planas e com bordos bem definidos ou heterogéneas quando a lesão é clinicamente semelhante à anterior, porém está associada a áreas leucoplásicas. Esta forma também é conhecida como eritroleucoplasia (Jaber *et al.*, 2003).

#### **5.1.3.5 Diagnóstico diferencial**

As condições que podem fazer diagnóstico diferencial com a eritroplasia oral são várias. Tratando-se de condições de natureza inflamatória/imunitária, o diagnóstico diferencial deverá ser feito com psoríase, gengivite descamativa, líquen plano oral, lúpus eritematoso discóide, penfigóide e reações alérgicas de contacto. Se se tratar de uma lesão de origem infecciosa, dever-se-á ter em conta a candidíase eritematosa e a histoplasmose. A eritroplasia pode ainda fazer diagnóstico diferencial com o sarcoma de Kaposi e com os hemangiomas. A história e observação clínicas devem distinguir a maior parte destas lesões embora seja a biopsia a proporcionar o diagnóstico definitivo (Regezi *et al.*, 2008; Reichart e Philipsen, 2005).

#### **5.1.3.6 Tratamento e prognóstico**

O tratamento de escolha para a eritroplasia oral é a excisão cirúrgica. É importante fazer uma excisão de margens amplas em alterações eritroplásicas com displasia ou carcinoma *in situ*, devido à sua natureza superficial e à possível existência de displasia

nas margens (Regezi *et al.*, 2008). A recidiva e o envolvimento multifocal da mucosa oral são aspetos comuns na eritroplasia e portanto, é de extrema importância o seguimento clínico a longo prazo destes doentes (Neville *et al.*, 2009).

#### **5.1.3.7 Potencial de malignidade**

A eritroplasia é considerada desde há muito tempo a condição da mucosa oral com o maior potencial de malignização na cavidade oral (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Esta condição da mucosa oral está associada a um elevado potencial de exibir displasia severa na altura da biopsia ou progredir, mais tarde, para carcinoma invasivo (Sciubba *et al.*, 2000; Neville *et al.*, 2009).

### **5.1.4 Fibrose submucosa oral (FSO)**

#### **5.1.4.1 Definição**

A fibrose submucosa oral é uma alteração crónica inflamatória debilitante caracterizada pela fibrose submucosa dos tecidos (Thomas *et al.*, 2003).

#### **5.1.4.2 Etiologia e epidemiologia**

A ocorrência de fibrose submucosa está mais restrita à região do Sudeste Asiático e ao hábito de mascar *betel quid* como parte da cultura dessas regiões (Tilakaratne *et al.*, 2006).

A FSO observa-se em indivíduos entre 20-60 anos, sendo mais comum ocorrer entre os 45-55 anos (Thomas *et al.*, 2003).

#### **5.1.4.3 Histopatologia**

A FSO é caracterizada pela deposição submucosa de tecido conjuntivo denso e hipovascular com quantidades variadas de células inflamatórias. As alterações epiteliais incluem vesículas subepiteliais em lesões iniciais e hiperqueratose com atrofia epitelial pronunciada em lesões mais avançadas. São encontradas características displásicas em cerca de 10% a 15% dos casos biopsados e 6% das amostras revelam carcinoma pavimentocelular (Neville *et al.*, 2009).

#### **5.1.4.4 Características clínicas e diagnóstico**

Esta alteração é normalmente diagnosticada em jovens adultos consumidores de *betel quid* em que a principal queixa é a limitação da abertura bucal (trismus), bem

como a intolerância à comida condimentada ou picante. Indivíduos do sexo feminino parecem ser mais susceptíveis à limitação na abertura bucal, com distâncias interincisivas severas inferiores a 20 mm. Os outros sintomas iniciais que normalmente estão associados a FSO são vesículas, petéquias, melanose, xerostomia e uma sensação de ardor na cavidade oral (estomatopirose). A mucosa vestibular, a zona retromolar e o palato mole são os locais mais afetados (Regezzi *et al.*, 2008).

#### **5.1.4.5 Diagnóstico diferencial**

Numa fase inicial, a FSO pode fazer diagnóstico diferencial com o líquen plano oral e/ou reações liquenóides devido a presença de zonas eritematosas com estrias esbranquiçadas superficiais bilaterais na mucosa jugal. É necessário excluir a hipótese de reações auto-imunes, no caso do líquen plano oral, exacerbadas por ingestão de fármacos ou pela presença de materiais dentários que causam hipersensibilidade de contato, como é o caso das reações liquenóides. Numa fase mais avançada da FSO, surge limitação na abertura bucal que deve ser diferenciada de anquilose fibrosa da articulação, artrite reumatóide ou ambas. A abertura bucal diminuída pode também ter origem na fibrose provocada por radiação, caso haja história de radioterapêutica na zona da cabeça. Infecções crônicas, nomeadamente actinomicose, podem igualmente provocar dificuldade na abertura da boca, caso haja história de trauma na mucosa oral acompanhada de sintomatologia dolorosa e tumefação na região (Marx e Stern, 2002).

#### **5.1.4.6 Tratamento e prognóstico**

Como modalidades de tratamento sugere-se a eliminação dos fatores etiológicos bem como injeções locais com quimiotripsina, hialuronidase e dexametasona. Contudo, não há evidência científica que qualquer um destes tratamentos seja eficaz na resolução desta patologia (Thomas *et al.*, 2003).

#### **5.1.4.7 Potencial de malignidade**

A FSO está ligada ao contínuo mascar de *betel quid* que consiste na mistura de noz de areca com hidróxido de cálcio e tabaco, envoltos na folha de betel (Neville *et al.*, 2009). Vários estudos comprovam que o *betel quid* tem potencial carcinogénico, com ou sem tabaco associado e que o seu uso prolongado em contato com a mucosa oral provoca rigidez da mesma com intensidade variada, derivada da hiperplasia fibroelastica e alteração da superfície do tecido conjuntivo (Neville *et al.*, 2009).

O epitélio atrófico aparentemente predispõe para o desenvolvimento de carcinoma pavimentocelular na presença de carcinogêneos. Num estudo longitudinal a taxa anual de transformação maligna foi de, aproximadamente, 0.5% (van der Waal, 2008).

### **5.1.5 Líquen plano oral (LPO)**

#### **5.1.5.1 Definição**

O líquen plano oral, foi descrito pela primeira vez em 1869 por Erasmus Wilson e caracteriza-se presentemente como uma alteração inflamatória crônica mucocutânea idiopática que frequentemente envolve a mucosa oral (Neville *et al.*, 2009).

#### **5.1.5.2 Etiologia e epidemiologia**

Esta doença ocorre com maior frequência em indivíduos com idades compreendidas entre os 30-60 anos e é mais prevalente em indivíduos do sexo feminino, estendendo-se a cerca de 0,5 a 2% da população (van der Waal *et al.*, 2007).

#### **5.1.5.3 Histopatologia**

Histologicamente podem ser observados vários graus de ortoqueratose e paraqueratose na superfície do epitélio, dependendo se a amostra da biopsia foi retirada de uma lesão erosiva ou reticular, respetivamente. A espessura da camada espinhosa pode variar e as projeções epiteliais no tecido conjuntivo (*rete ridges*) estão presentes na sua forma clássica pontiaguda ou em "lâmina de serra". Há uma destruição evidente da camada basal do epitélio acompanhada de intenso infiltrado em forma de banda de linfócitos T imediatamente subjacente. No LPO, não é normal estar presente atípia celular significativa, embora a ocorrência de sobreinfecção por *Candida albicans* possa causar alguns distúrbios nesse sentido e por isso é importante voltar a fazer a reavaliação histopatológica da lesão após tratamento da infeção fúngica (Neville *et al.*, 2009).

#### **5.1.5.4 Características clínicas e diagnóstico**

Muitos pacientes desconhecem que apresentam esta condição por um período longo de tempo, referindo apenas desconforto e sensibilidade da mucosa oral a alimentos quentes ou picantes. Apresentam muitas vezes placas brancas ou avermelhadas dolorosas ou não, que podem apresentar ulceração. A história clínica

destes pacientes evidencia períodos de recidiva e de remissão (van der Waal *et al.*, 2007).

As alterações associadas ao LPO são tipicamente simétricas, múltiplas e ocorrem ao nível da mucosa vestibular nomeadamente ao nível do fundo do vestíbulo, na mucosa da face dorsal da língua e, menos frequentemente, ao nível da mucosa labial, nas gengivas e pavimento bucal (Eisen *et al.*, 2002).

A avaliação clínica das alterações orais associadas ao líquen plano oral baseia-se nas seis formas clínicas descritas por Andreason: forma reticular, papular, em placa, atrófica, erosiva e bolhosa. A forma mais frequente é a forma reticular cujo aspeto característico clínico são as estrias de Wickham que conferem à mucosa vestibular um aspeto rendilhado e se estendem até ao fundo do vestíbulo. Os pacientes com LPO reticular são frequentemente assintomáticos, enquanto que os pacientes com LPO atrófico ou erosivo referem desconforto, dor e sensação de queimadura (Scully *et al.*, 2000).

O aspeto clínico da gengivite descamativa não é patognomónico de LPO erosivo e pode representar a manifestação gengival de outras condições como o pénfigoide cicatricial e o pénfigo vulgar (Eisen *et al.*, 2002).

#### **5.1.5.5 Diagnóstico diferencial**

O LPO, na sua forma reticular, é uma condição relativamente fácil de identificar clinicamente. No entanto, quando a lesão sofre uma sobreinfecção por *Candida albicans*, o padrão reticular característico do LPO pode sofrer alterações visuais, tornando o diagnóstico clínico mais difícil. No caso de se tratar de um LPO na sua forma erosiva, o diagnóstico clínico deve ser complementado com o diagnóstico histopatológico, de forma a excluir outras lesões ulcerativas ou erosivas, como é o caso do lúpus eritematoso discóide ou a estomatite ulcerativa crónica. Clínica e histologicamente, o LPO também se assemelha a reações liquenóides a materiais dentários, como é o caso da amálgama. Nestes casos, deve ser tido em consideração as restaurações dentárias adjacentes à lesão e efetuar-se a respectiva biopsia. Há ainda a considerar no diagnóstico diferencial do LPO erosivo a eritroplasia oral, a leucoplasia oral, a candidíase eritematosa e atrófica, a sífilis secundária, o eritema multiforme e o pénfigo (Regezi *et al.*, 2007; Neville *et al.*, 2009).

#### **5.1.5.6 Tratamento e prognóstico**

Relativamente às modalidades e tratamento disponíveis estas destinam-se penas a aliviar a sintomatologia e as recorrências, pois como vimos, esta doença tem tendência para a cronicidade. Assim, para estes doentes muitas vezes são recomendadas terapêuticas à base de corticoides tópicos após instrução e motivação para uma adequada higiene oral. A suplementação com agentes retinóides também tem apresentado bons resultados. A evaporação com laser de CO<sub>2</sub> é também sugerida por alguns autores, embora mais estudos sejam necessários para esclarecer a sua eficácia no tratamento de alterações de LPO (Laeijendecker *et al.*, 2005).

#### **5.1.5.7 Potencial de malignidade**

A maior parte dos estudos mostram que doentes com LPO desenvolvem cancro oral a taxas superiores às da população geral. Apesar das diferenças nas técnicas experimentais, esses mesmos estudos relataram a transformação maligna de LPO entre 0.5% e 2% durante um período de 5 anos (Mattsson *et al.*, 2002).

Baseando-se em dados da população geral com a mesma idade e género através do *Cancer Registry of Denmark*, foi estimado que pacientes com LPO tinham 50 vezes mais probabilidade de desenvolver cancro oral do que a população geral. Para as mulheres, o risco era 70 vezes mais; para os homens, 14 vezes mais (Holmstrup *et al.*, 1988).

Barnard *et al.*, (1993) também consideraram o LPO como uma alteração com potencial desenvolvimento para malignizar, com 10 a 20 vezes mais probabilidade de desenvolvimento de cancro oral que a população geral.

Foi sugerido que se 1-2% de todos os LPO sofresse transformação maligna, então o LPO seria a principal lesão responsável pela progressão para cancro oral em muitas partes do mundo (van der Meij *et al.*, 1999). No entanto, Van der Meij *et al.*, (1999) concluíram que tal seria extremamente improvável, tal como outros autores que expressaram posições semelhantes (Allen, 1998). É todavia razoável acreditar que a prevalência de LPO varia nas diferentes partes do mundo e que a prevalência de casos de LPO na maior parte das populações são meramente presumidas ou desconhecidas (Mattsson *et al.*, 2002).

## **5.2 Displasia epitelial oral**

Displasia é definida como um critério de diagnóstico histopatológico fundamental para descrever histologicamente a natureza ou estado de uma lesão com base em determinadas características celulares. Numa lesão da mucosa oral com presença de displasia epitelial é geralmente aceite que existe um elevado risco de desenvolvimento para carcinoma, quando comparada com mucosa normal (Burkhardt e Maerker, 1978; Cowan *et al.*, 2001).

### **5.2.1 Critérios de diagnóstico histológico e estádios da displasia**

Pindborg *et al.*, (1997) verificaram que a presença de áreas displásicas no epitélio das chamadas vias aerodigestivas superiores está fortemente associada à progressão para cancro. As características displásicas do epitélio pavimentoso estratificado estão descritas como alterações arquiteturais e atípia celular (variações no tamanho e forma dos queratinócitos), bem como perda da estratificação e maturação fisiológicas (Tabela1) (Warnakulasuriya *et al.*, 2008).

A displasia está dividida em estádios que dizem respeito ao grau de severidade da mesma sendo que, quanto maior for o número e exuberância das alterações arquiteturais e celulares individuais numa determinada biopsia, mais grave se torna a displasia. Os graus de severidade da displasia estão definidos como: (1) displasia ligeira em que as alterações arquiteturais estão limitadas ao terço inferior do epitélio e a presença de atípia celular é mínima; (2) displasia moderada que se caracteriza por alterações arquiteturais ao nível do terço médio do epitélio mas que, tendo em consideração a atípia celular, esta pode ser preponderante no sentido de categorizar o agravamento da displasia, passando a displasia severa, caso se verifiquem alterações celulares individuais marcadas, mesmo estando limitada ao terço médio do epitélio; (3) displasia severa que é reconhecida por envolver mais de dois terços do epitélio e exibir alterações arquiteturais com atípia citológica marcada (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, 2005).

### **5.2.2 Classificações propostas**

Smith e Pindborg (1969) publicaram uma monografia com um sistema de classificação cujo objetivo era melhorar a consistência na interpretação da displasia através da descrição de 13 características histológicas como estando presentes ou

ausentes numa determinada biopsia sendo que, se presentes, essas mesmas características teriam de ser categorizadas como ligeiras ou moderadas por comparação com outras fotomicrografias standard. Seria atribuída um valor a cada categoria e, no final, somar-se-iam os valores das 13 categorias de forma a atribuir-se um índice de atípia epitelial para a amostra observada. No entanto, verificou-se que este sistema de classificação tinha várias desvantagens, nomeadamente, o facto da pontuação numérica para as características histológicas individuais nas fotomicrografias standard terem sido estabelecidas subjetivamente pelos autores, não se baseando na evidência científica, bem como o facto do sistema consumir demasiado tempo.

A classificação de displasia epitelial oral foi usada durante muitos anos e em 2005, na última versão da Classificação de Tumores da Cavidade Oral e Orofaringe, a WHO implementou novamente esta classificação como critério de distinção entre o estágio de hiperplasia e os estádios mais iniciais de displasia. Nesta classificação, as categorias estão divididas em (de menor para maior severidade): (1) hiperplasia pavimentocelular; (2) displasia ligeira; (3) displasia moderada; (4) displasia severa; (5) carcinoma *in situ*. No entanto, esta entidade reconhece que a displasia assume um carácter de espectro dinâmico sujeito a constantes alterações, ao invés de estádios bem compartimentados e facilmente identificados pelos critérios histológicos (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, 2005).

Alguns autores sugeriram o uso do termo neoplasia escamosa intraepitelial (SIN) ou variações do mesmo (Kuffer e Lombardi, 2002). Esta classificação é uma modificação da classificação proposta por Richard (1968) de lesões pré-malignas do colo do útero. Esta classificação foi dividida em (de menor para maior severidade): (1) SIN 1 - equivalente a displasia ligeira; (2) SIN 2 - equivalente a displasia moderada; (3) SIN 3 - equivalente a displasia severa e carcinoma *in situ*. No entanto, o grupo de trabalho da WHO não concordou com este conceito por falta de evidência científica. Muitas das alterações potencialmente malignas da mucosa oral estão inevitavelmente destinadas a sofrer transformação maligna e, por conseguinte, esse mesmo grupo chegou ao consenso que a terminologia SIN não era esclarecedora quanto a esse pressuposto, negando-lhe o mérito de substituir o conceito de displasia usado mundialmente (Warnakulasuriya *et al.*, 2008).

A classificação de Ljubljana foi desenvolvida para albergar as alterações clínicas e histológicas dos problemas da laringe, caracterizando-se pela publicação detalhada dos critérios histológicos para cada categoria ou estágio (Hellquist *et al.*, 1999) e a sua



eficácia foi suportada por estudos longitudinais (Gale *et al.*, 2000). Neste caso, o termo displasia é substituído por hiperplasia atípica (ou epitélio de risco, segundo alguns patologistas) e a classificação foi dividida em (de menor para maior severidade): (1) hiperplasia simples; (2) hiperplasia basal celular; (3 e 4) hiperplasia atípica; (5) carcinoma *in situ*. No entanto, o seu uso regular e eficiente para as alterações potencialmente malignas da mucosa oral é duvidoso pelo facto de se tratar de um sistema demasiado complexo e por atribuir um significado benigno a características histológicas que são já consideradas estádios iniciais de lesão com potencial de evolução maligno (Warnakulasuriya *et al.*, 2008).

### 5.2.3 Classificação mais recente

A maior parte dos patologistas possivelmente reconhece e aceita os critérios de diagnóstico histológico para a displasia mas, ainda assim, existe uma grande variabilidade na sua interpretação no que respeita à presença, grau e significado de cada critério individualmente. A avaliação de displasia feita pelos patologistas parece ser subjetiva e muitos estudos publicados atestam a discrepância do diagnóstico entre patologistas no que respeita à mesma biopsia, ou o facto de um patologista individualmente realizar avaliações diferentes da mesma amostra em diferentes ocasiões (Tabor *et al.*, 2003).

Considerando as dificuldades em realizar distinções fiáveis no diagnóstico histopatológico da displasia, o Grupo de Trabalho da WHO decidiu restringir os cinco estádios a um sistema binário quando considerada a presença ou ausência de displasia epitelial, sendo definido por (de menor para maior severidade): (1) não, questionável ou displasia ligeira - baixo risco; (2) displasia moderada ou severa - alto risco. Se a displasia ligeira for usada como o estágio limite para a decisão de remover ou não a lesão cirurgicamente, mesmo que haja discrepâncias no diagnóstico, não é relevante neste contexto e a variação do próprio diagnóstico, ao ser reduzida a escolha do estágio de cinco para dois, parece significar um aumento considerável na concordância entre patologistas (Kujan *et al.*, 2006).

Apesar da presente classificação histológica das alterações potencialmente malignas ser imperfeita, continua a ser de extrema relevância para o estabelecimento de um diagnóstico que, por sua vez, irá influenciar a decisão do clínico para seleccionar o melhor tratamento. O sistema de classificação da doença torna-se, assim, um sistema preditivo (Wulff, 1981).



## 6. Discussão de resultados

As APM da mucosa oral compreendem um grupo restrito de condições que devem ser diagnosticadas com base em vários fatores, sendo eles: (1) definição da própria lesão; (2) etiologia; (3) epidemiologia; (4) histopatologia; (5) características clínicas; (6) diagnóstico diferencial; (7) tratamento; (8) prognóstico e (9) potencial de malignidade (WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, 2005).

A leucoplasia oral (LO) assume especial importância no conjunto das lesões brancas da mucosa oral, tratando-se de uma condição exclusivamente clínica mas com risco de progressão para cancro oral. Assim leucoplasia define-se como uma lesão da mucosa oral com placas brancas de risco questionável, excluídas outras doenças ou alterações (Warnakulasuriya *et al.*, 2008). Os fatores etiológicos como o tabaco, etilismo e uso de preparados de *betel* ou noz de areca são essenciais no aparecimento destas alterações (Scully *et al.*, 2000). O estudo histopatológico da LO deve ter como base a realização de uma biopsia da lesão e as suas características histológicas variam substancialmente, desde a hiperqueratose com ou sem acantose, até à presença de displasia epitelial nos seus diversos graus e carcinoma pavimentocelular (Holmstrup *et al.*, 2005).

Clinicamente, podem ser definidos dois tipos de leucoplasia oral: a leucoplasia homogénea e a leucoplasia não-homogénea. A leucoplasia não-homogénea assume particular destaque quando se verificam características eritroplásicas ou verrucosas que são reconhecidas por estarem associadas a um risco acrescido de progressão para a malignidade, como na eritroleucoplasia e na leucoplasia proliferativa verrucosa, respetivamente (Tabela 2) (van der Waal, 2008).

O tratamento da LO, após a sua confirmação por biopsia, deve ser feito de uma forma seletiva. As modalidades de tratamento mais comuns são a excisão cirúrgica ou cirurgia com recurso a laser, respeitando as margens de segurança de forma a garantir a remoção total da lesão (van der Heem, 2005). A presença de displasia epitelial numa biopsia de LO é o indicador mais importante para identificar o elevado potencial de malignidade desta alteração da mucosa oral, embora se reconheça que as lesões displásicas possam permanecer clinicamente inalteradas ou mesmo sofrer regressão (Gupta *et al.*, 1980) e que a transformação maligna também pode ocorrer em leucoplasias sem displasia (Holmstrup *et al.*, 2006). A leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV) também se inclui na classificação de APMO pelo facto de ser uma

alteração que é caracterizada por ter uma progressão agressiva que, com o tempo, leva a alteração da sua aparência clínica, presença e evolução de atípia celular e culmina, na maior parte dos casos, em carcinoma verrucoso e/ou carcinoma pavimentocelular (Cabey *et al.*, 2007). As causas de aparecimento de LPV ainda são incertas. Ao contrário da leucoplasia oral e eritroleucoplasia, não parece haver qualquer associação com o tabaco e/ou o álcool. Palefsky *et al.*, (1995) associaram a LPV à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), enquanto que outros autores não encontraram qualquer associação neste sentido (Bagan *et al.*, 2007).

A nível histopatológico, a LPV é classificada como um espectro contínuo de características histológicas no qual estão descritos achados de hiperqueratose numa fase mais inicial até carcinoma pavimentocelular numa fase mais avançada ou tardia (Hansen *et al.*, 1985). Devido ao seu comportamento clinicamente agressivo, as lesões de LPV exigem um controlo apertado por forma a guiar o tratamento que melhor se adequa ao padrão de evolução da condição (Femiano *et al.*, 2001). Estas lesões apresentam uma elevada taxa de recorrência e grande potencial da progressão da lesão para cancro oral (Bagan *et al.*, 2003). Segundo a WHO, a eritroplasia oral (EO) é outra alteração da mucosa oral que surge isoladamente ou em conjunto com leucoplasia, denominando-se eritroleucoplasia quando se verifica a combinação das duas lesões e inserindo-se na classificação de leucoplasia não-homogénea. A eritroplasia oral é descrita como uma mancha ou placa vermelho-vivo que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença definida (Kramer *et al.*, 1978). Tendo em conta o seu elevado risco de transformação maligna, acredita-se que os fatores etiológicos da eritroplasia são os mesmos que potenciam o aparecimento de cancro oral, como o tabaco e o álcool (Mia *et al.*, 2000). A documentação histopatológica refere atrofia e hiperplasia do epitélio, com produção insuficiente de queratina. A associação entre epitélio atrofiado e falta de queratina revela microvascularização à transparência, promovendo o aspeto avermelhado (Mia *et al.*, 2000).

Shafer e Waldron (1975) publicaram um estudo com base em 65 biopsias de lesões eritroplásicas, documentando o grau de displasia através de três categorias: (1) ligeira a moderada; (2) severa a carcinoma *in situ* e (3) carcinoma. Dessas 65 biopsias, 51% revelaram carcinoma invasivo, 40% displasia severa ou carcinoma *in situ* e apenas 9% das biopsias revelaram displasia ligeira a moderada, reforçando o conceito que a EO é a condição da mucosa oral com maior potencial de malignização na boca

(Warnakulasuriya *et al.*, 2007) e que a maior parte destas lesões sofrerá transformação para cancro oral (van der Waal, 2008). Assim, é de extrema importância proceder-se à excisão cirúrgica destas lesões mesmo quando apresentam alterações displásicas ligeiras (Regezi *et al.*, 2008).

A fibrose submucosa oral (FSO) é outra condição da mucosa oral abrangida pelas APM da mucosa oral e define-se como uma alteração crónica inflamatória debilitante caracterizada pela fibrose dos tecidos submucosos (Thomas *et al.*, 2003), assumindo particular importância no Sudeste Asiático e Índia, onde o hábito de mascar *betel quid* (preparado de *betel*) ou noz de areca faz parte da cultura dessas regiões (Tilakaratne *et al.*, 2006). A FSO afeta indivíduos dos 20 aos 50 anos e clinicamente manifesta-se sob a forma de trismus, dificultando os movimentos fisiológicos, particularmente a mastigação, e a sensibilidade à comida condimentada ou picante (Regezi *et al.*, 2008). A maior importância da FSO deve-se ao facto de existir o risco de desenvolvimento maligno pela associação direta com um agente carcinogénico (*betel quid*), predispondo ao desenvolvimento de alterações epiteliais displásicas e, em última instância, carcinoma pavimentocelular (van der Waal, 2008).

O líquen plano oral (LPO) é caracterizado como uma alteração inflamatória crónica mucocutânea idiopática que envolve a mucosa oral e que tem sido relatado como uma alteração com potencial de evolução maligno (Regezi *et al.*, 2008). A avaliação histológica do LPO inclui hiperqueratose, atrofia ou hiperplasia, acantose, *rete ridges* em lâmina de serra, destruição da camada basal com queratinócitos apoptóticos e infiltrado linfocitário de células T na interface do epitélio com o tecido conjuntivo (Andreasen, 1968). Clinicamente, o LPO pode apresentar-se sob várias formas, sendo a mais comum a forma reticular. Esta caracteriza-se por lesões brancas com padrão rendilhado (estrias de Wickam) sobre um fundo eritematoso, localização preferencial no fundo do vestibulo e apresentação bilateral. Não existe sintomatologia associada à forma reticular, ao contrário das formas menos comuns, como são o caso da erosiva e atrófica, onde existe desconforto, dor e sensação de queimadura (Scully *et al.*, 2000). O tratamento do LPO destina-se apenas ao alívio dos sintomas e redução da inflamação através do uso de corticoides tópicos em associação com boa higiene oral e agentes retinóides (Laeijendecker *et al.*, 2005).

Do ponto de vista das APM da mucosa oral, o LPO é considerado uma lesão com potencial de evolução maligna (Barnard *et al.*, 1993). No entanto, uma revisão mais atenta da literatura sugere que na maior parte dos casos, essas conclusões são

formuladas com base em erros de diagnóstico: as lesões que sofreram transformação maligna e que tinham sido inicialmente diagnosticadas como LPO (Krutchkoff et al., 1978; Eisenberg e Krutchkoff, 1992) eram, na verdade, reações liquenóides orais segundo o critério de diagnóstico da WHO. Com base na correta identificação das lesões, verificou-se então que a transformação maligna aconteceu no grupo de lesões classificada como reações liquenóides, sem qualquer tipo de alteração para o grupo de lesões pertencentes ao diagnóstico de LPO (van der Meij e van der Waal, 2003).

O potencial de malignidade de uma condição da mucosa oral aumenta substancialmente quando é verificada a presença de displasia epitelial (Cowan *et al.*, 2001). Esta é caracterizada por atípia celular e alterações arquiteturais das camadas que formam o tecido epitelial, resultando na perda de estratificação e maturação fisiológicas das células (Warnakulasuriya *et al.*, 2008). A WHO reconhece cinco estádios na categorização da displasia que dizem respeito à extensão do envolvimento epitelial e características celulares aí presentes, respeitando uma ordem crescente de severidade, por forma a facilitar o diagnóstico histológico e determinar a fase em que a lesão se encontra. No entanto, o conceito de displasia está associado a um espectro completo de alterações celulares que não é passível de compartimentar de uma forma tão simplista, sob risco de ocorrerem inconsistências, levando a uma documentação errada da lesão (Abbey *et al.*, 1995).

Várias classificações têm sido propostas ao longo do tempo de forma a melhorar a interpretação e consistência dos resultados no diagnóstico das alterações celulares e arquiteturais do epitélio. De todas, a mais usada continua a ser a própria classificação que utiliza o conceito de displasia como diagnóstico histopatológico (WHO, 2005). Mais recentemente, foi sugerido um sistema de classificação que visa simplificar a interpretação e a consistência dos diagnósticos de displasia ao modificar a classificação de displasia epitelial de cinco estádios para um sistema binário em que apenas são considerados dois estádios (van der Waal, 2008). Este sistema binário revelou um aumento significativo na concordância entre patologistas no que diz respeito ao estadiamento da displasia, principalmente na distinção entre displasia ligeira e severa ou carcinoma *in situ*, embora ainda exista inconsistência na avaliação de displasia moderada. Os resultados obtidos no sistema binário em termos de especificidade, sensibilidade e precisão na previsão de transformação maligna complementou a classificação da WHO de 2005 e revelou ser uma ferramenta crucial nas decisões clínicas (van der Waal, 2008).

## 7. Conclusão

O cancro oral é presentemente uma condição preocupante pela alta taxa de mortalidade e morbilidade na população mundial. O seu aparecimento é precedido de alterações ao nível da mucosa oral.

O conceito e a própria classificação das manifestações da mucosa oral que possuem risco de malignização têm sofrido uma evolução ao longo do tempo, sendo atualmente reconhecida a terminologia *alterações potencialmente malignas* (APM) da mucosa oral.

A classificação das APM da mucosa oral reconhece o potencial de evolução para cancro oral da leucoplasia oral (LO), leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV), eritroplasia oral (EO), fibrose submucosa oral (FSO) e o líquen plano oral (LPO), embora se admita que algumas destas manifestações possam sofrer regressão em fases de desenvolvimento precoces e quando removidos os fatores etiológicos.

O consumo de tabaco, álcool e, em algumas regiões, o uso de *betel* estão perfeitamente identificados como fatores de risco no aparecimento e desenvolvimento maligno de algumas destas alterações da mucosa oral. Outras há que não têm qualquer associação com estes fatores, nomeadamente a LPV e o LPO.

Das APM da mucosa oral reconhecidas, a leucoplasia oral, eritroplasia oral e leucoplasia proliferativa verrucosa são as que possuem maior probabilidade e taxa de progressão para carcinoma pavimentocelular. É, portanto, de extrema relevância a sua identificação clínica e confirmação histopatológica, de forma a orientar o tratamento e seguimento do doente que resulta, na maior parte dos casos, na excisão cirúrgica da lesão.

A presença de displasia epitelial é associada a alterações individuais celulares e arquiteturais do epitélio, servindo por isso como diagnóstico histológico na identificação do potencial de malignidade da lesão.

A literatura sugere que o sistema binário vem complementar a classificação reconhecida e usada pela WHO no diagnóstico de displasia, ao facilitar o estadiamento da lesão pelos patologistas e favorecer um consenso no diagnóstico entre os mesmos.

De qualquer forma é universalmente aceite que a prevenção e o diagnóstico precoce das alterações da mucosa oral com potencial de evolução maligno são fundamentais para a melhoria do prognóstico de sobrevivência destes doentes.





## 8. Bibliografia

- Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg* 1995; 80: 188-91;
- Allen CM, Is lichen planus really premalignant? [editorial]. *Oral Surg* 1998; 85: 347;
- Allison PJ, Locker D, Feine JS, The relationship between dental status and health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol* 2001; 35:138-143;
- Andreasen JO, Oral lichen planus, A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg* 1968; 25:31-42;
- Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:379-82;
- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg* 20007; 65: 46-49;
- Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR, Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 421-242;
- Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg* 2007; 103 (Suppl. 1):S19;

- Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB, Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:255–261;
- Califano J, Westra WH, Mininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D, Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 347-52;
- Campisi G, Givannelli L, Ammatuna P, Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 2004; 40: 835-840;
- Carnelio S, Khan SA, Rodrigues GS, Free radicals and antioxidant therapy in clinical practice: to be or not to be? *Physicians Surg Pak* 2007; 17:173–174;
- Colon W, White rough lesion on the mandibular gingiva, proliferative verrucous leukoplakia. *Gen Dent* 2007; 55:368–371;
- Eisen D, The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg* 2001; 88:431-6;
- Eisen D, The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:207-14;

- Eisenberg E, Krutchkoff DJ, Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg* 1992; 73:699-704;
- Eversole LR, Case 6: proliferative verrucous leukoplakia. *J Calif Dent Assoc* 1997; 25: 569-578;
- Femiano F, Gombos F, Scully C, Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:922-927;
- Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA, Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg* 2000; 90: 723-730;
- Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH, Schwartz SM, Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 65-70;
- Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, Peng Y, Pendrys DG, Mayne S, Alberts D, Kiersch T, Graver E, Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. *Head Neck Surg* 2001; 125:1305–1310;
- Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M, Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;

80: 274-281;

- Greer RO, Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39:249–275;
- Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK, Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 8:283-333;
- Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ, Malignant development of oral lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17:219-25
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K, Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med* 2003; 36:262–266;
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K, Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006; 42(5):461-74;
- Huber MA, A review of premalignant oral conditions, *Tex Dent J* 2006; 123:502–509;
- Jaber MA, Porter SR, Speight P, Eveson JW, Scully C, Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents. *Oral Oncol* 2003; 39:589–596;

- Karabulut A, Reibel J, Therkildsen MH, Praetorius F, Nielsen HW, Dabelsteen E, Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 198-200;
- Kaugars G, Silverman S, The use of 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia: short-term observations. *Oral Surg Oral* 2001; 79:264–265;
- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH, Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol* 1978, 46: 518-539;
- Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S, Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978; 7: 1-7;
- Kuffer R, Lombardi T, Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 2002; 38: 125-30;
- Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P, Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 2006; 42: 987-93;
- Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA, Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 299-304;

- Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, Emtestam L, Photo-chemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg* 2002; 79: 554-8;
- Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P, Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(5): 390-396;
- Murrah VA, Batsakis JG, Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 660-3;
- Mia H, Babu M, Binu K, Chewing tobacco, alcohol, and the risk of Erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 639-645;
- Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB, Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 315–318;
- Navarro CM, Sposto MR, Sgavioli-Massucato EM, Onofre MA, Transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral carcinoma: a 10 years follow-up. *Med Oral* 2004; 9: 229–233;
- Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J, *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3<sup>rd</sup> edition, Elsevier Saunders 2009;

- Pindborg JJ, Reichart P, Smith CJ, Van der Waal I, *World Health Organization: histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*. Berlin: Springer-Verlag 1997;
- Prince S, Bailey BM, Squamous carcinoma of the tongue: review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 37: 164-174;
- Regezi J, Sciubba J, Jordan R, *Oral Pathology : Clinic Pathologic correlations*. 5<sup>th</sup> edition, Elsevier Saunders 2008;
- Reichart PA, Philipsen HP, Oral erythroplakia: a review. *Oral Oncol* 2005; 41: 551–561;
- Rodrigues VC, Moss SM, Tuomainen H, Oral cancer in the UK: to screen or not to screen. *Oral Oncol* 2000; 34: 454-465;
- Rogers SN, Hannah L, Lowe D, Magennis P, Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 27: 187-191;
- Sciubba JJ, Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. US Collaborative Oral-Dx Study Group. *J Am Dent Assoc* 2000; 130: 1445-1457;
- Schepman K, der Meij E, Smeele L, der Waal I, Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2000; 5: 206-209;

- Scully C, Ward-Booth P, Detection and treatment of early cancers of the oral cavity. *Crit Rev Oncol Haematol* 2000; 21: 63-75;
- Scully C, Porter SR, The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 16: 308-13;
- Scully C, Oncogenes, onco-suppressors, carcinogenesis and oral câncer. *Br Dent* 2002; 173: 53–59;
- Shafer WG, Waldron CA, Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975; 36: 1021-8;
- Sigurgeirsson B, Lindelof B, Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1684-8;
- Silverman S Jr, Bahl S, Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses and malignant transformation. *AM J Dent* 1997; 10: 259-63;
- Smith CJ, Pindborg JJ, *Histological grading of oral epithelial atypia by the use of photographic standards*. Copenhagen: C. Hamburgers Bogtrykkeri, 1969;
- Stoopler ET, Sollecito TP, De Rossi SS, Desquamative gin-givitis: early presenting symptom of mucocutaneous disease. *Quintessence Int* 2003; 34: 582-6;



- Tabor MP, Braakhuis BJM, van der Wal JE, Comparative molecular and histological grading of epithelial dysplasia of the oral cavity and the oropharynx. *J Oral Pathol* 2003; 199: 354-60;
- Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF, Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer* 2003; 107: 285–291;
- van der Meij E, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I, A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg* 1999; 88: 307-10;
- van der Meij E, Schepman KP, van der Waal I, The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. *Oral Surg* 2003; 96: 164-71;
- van der Waal I, Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2008, 26: 112-135;
- van der Waal I, Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, Axéll T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB, Holmstrup P, Jontell M, Lozada-Nur F, Nair R, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S, Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral* 2007: S25.e1–S25.e12;

- van der Waal I, Reichart PA, Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol*, 14: 221-235;
- Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E, Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med* 2008; 37:127-133;
- WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg* 1978; 46: 518-39;
- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics. Head and neck tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005;177-80;

## ANEXOS



## Displasia

Arquitetura celular	Atípia celular
Estratificação epitelial irregular	Variação anormal no tamanho do núcleo (anisonucleose)
Perda de polaridade das células basais	Variação anormal na forma do núcleo (pleomorfismo)
Hiperplasia das células basais	Variação anormal no tamanho da célula (anisocitose)
Projeções epiteliais no tecido conjuntivo ( <i>rete ridges</i> )	Variação anormal na forma da célula (pleomorfismo celular)
Figuras mitóticas aumentadas	Rácio núcleo-citoplasma aumentado
Figuras mitóticas superficiais anormais	Núcleo com tamanho aumentado
Queratinização precoce em células individuais (disqueratose)	Figuras mitóticas anómalas
Pérolas de queratina nas projecções epiteliais	Hipercromatismo
	Tamanho e número dos nucléolos aumentado

**Tabela 1- Tabela ilustrativa dos critérios usados para diagnóstico de displasia.**



Fatores de diagnóstico			
APM	Definição	Descrição clínica	Tratamento
<b>Leucoplasia oral</b>	Placa branca de risco questionável tendo-se excluído outras doenças ou alterações que não possuem risco de desenvolvimento para cancro oral.	<b>Aspeto homogéneo:</b> lesões finas, sem relevo, apresentando fissuras pouco profundas na sua superfície( <b>Aspeto heterogéneo ou eritroleucoplásico:</b> manchas alternadas de coloração branca e vermelha, com predominância para a cor branca ou aspeto nodular que no seu conjunto se traduz por excrescências arredondadas de cor branca ou vermelha.	Excisão cirúrgica convencional ou cirurgia a laser com margens de segurança de 5 a 10 mm.
<b>Leucoplasia proliferativa verrucosa</b>	Forma clínica distinta de leucoplasia homogénea que se caracteriza pela sua progressão clinicamente agressiva, alterações das suas características histológicas e potencial desenvolvimento para cancro oral ao longo do tempo.	Placas brancas de aspeto verrucoso em que a superfície da mucosa se encontra com pregas ou rugas fissuradas.	Excisão cirúrgica convencional ou cirurgia a laser com margens de segurança de 5 a 10 mm.
<b>Eritroplasia oral</b>	Mancha vermelho-vivo que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença definida.	Placa eritematosa, lisa, brilhante, avermelhada e bem delimitada na mucosa oral.	Excisão cirúrgica convencional ou cirurgia a laser com margens de segurança de 5 a 10 mm.
<b>Fibrose submucosa</b>	Alteração crónica inflamatória debilitante caracterizada pela fibrose submucosa dos tecidos.	Áreas de mucosa opacificada com perda de elasticidade, vesículas, petéquias, melanose, xerostomia e uma sensação de ardor na cavidade oral.	Eliminação dos fatores etiológicos e injeções locais com quimotripsina, hialuronidase e dexametasona. Contudo, não há evidência científica que qualquer um destes tratamentos seja eficaz na resolução desta patologia.
<b>Líquen plano oral</b>	Alteração inflamatória crónica mucocutânea idiopática que frequentemente envolve a mucosa oral.	<b>Forma reticular:</b> Estrias brancas bilaterais ( estrias de Wickham) sobre um fundo eritematoso na mucosa vestibular e fundo do vestibulo.	Alívio da sintomatologia e recorrência com aplicação de corticoides tópicos após instrução e motivação para uma adequada higiene oral e suplementação com agentes retinóides.

**Tabela 2- Identificação e descrição das APM da mucosa oral.**







**Figura 1-** Na imagem observa-se a face ventral da língua e pavimento lingual com alterações da mucosa oral: leucoplasia salpicada.





**Figura 2-** Paciente após o procedimento cirúrgico tendo-se realizado excisão das alterações e reconstrução cirúrgica da língua.